



TITLE:

尿路上皮癌における尿中Tissue PolypeptideAntigen(TPA)濃度測定 の臨床応用

AUTHOR(S):

大森, 弘之; 大橋, 輝久; 熊本, 悦明; 白岩, 康夫; 島崎,
淳; 小川, 秀彌; 阿曾, 佳郎; ... 田中, 啓幹; 藤田, 幸利;
斎藤, 泰

CITATION:

大森, 弘之 ...[et al]. 尿路上皮癌における尿中Tissue PolypeptideAntigen(TPA)濃度測定の
臨床応用. 泌尿器科紀要 1988, 34(12): 2101-2110

ISSUE DATE:

1988-12

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/119818>

RIGHT:

尿路上皮癌における尿中 Tissue Polypeptide Antigen (TPA) 濃度測定 of 臨床応用

岡山大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 大森弘之教授)	金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 久住治男教授)
大森 弘之, 大橋 輝久	久住 治男
札幌医科大学泌尿器科学教室 (主任: 熊本悦明教授)	近畿大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 栗田 孝教授)
熊本 悦明	栗田 孝
福島医科大学泌尿器科学教室 (主任: 白岩康夫教授)	和歌山医科大学泌尿器科学教室 (主任: 大川順正教授)
白岩 康夫	大川 順正
千葉大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 島崎 淳教授)	川崎医科大学泌尿器科学教室 (主任: 田中啓幹教授)
島崎 淳	田中 啓幹
関東通信病院泌尿器科 (部長: 小川秀彌)	高知医科大学泌尿器科学教室 (主任: 藤田幸利教授)
小川 秀彌	藤田 幸利
浜松医科大学泌尿器科学教室 (主任: 阿曾佳郎教授)	長崎大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 斎藤 泰教授)
阿曾 佳郎*	斎藤 泰

CLINICAL STUDIES ON THE MEASUREMENT OF URINARY TISSUE POLYPEPTIDE ANTIGEN (TPA) LEVELS USING PROLIFIGEN TPA KIT "DAIICHI"-II IN UROTHELIAL CANCERS

Hiroyuki OHMORI and Teruhisa OHASHI

*From the Department of Urology,
Okayama University Medical School
(Director: Prof. H. Ohmori)*

Yoshiaki KUMAMOTO

*From the Department of Urology,
Sapporo Medical College
(Director: Prof. Y. Kumamoto)*

Yasuo SHIRAIWA

*From the Department of Urology,
Fukushima Medical College
(Director: Prof. Y. Shiraiwa)*

Jun SHIMAZAKI

*From the Department of Urology,
School of Medicine, Chiba University
(Director: Prof. J. Shimazaki)*

Hideya OGAWA

*From the Department of Urology,
Kanto Teishin Hospital
(Chief: H. Ogawa)*

Yoshio Aso

*From the Department of Urology,
Hamamatsu University, School of Medicine
(Director: Prof. Y. Aso)*

*Now, the Department of Urology,
Faculty of Medicine, The University of Tokyo*

Haruo HISAZUMI

*From the Department of Urology,
School of Medicine, Kanazawa University
(Director: Prof. H. Hisazumi)*

Takashi KURITA

*From the Department of Urology,
Kinki University, School of Medicine
(Director: Prof. T. Kurita)*

Tadashi OHKAWA

*From the Department of Urology,
Wakayama Medical College
(Director: Prof. T. Ohkawa)*

Hiroyoshi TANAKA

*From the Department of Urology,
Kawasaki Medical School
(Director: Prof. H. Tanaka)*

* 現: 東京大学医学部泌尿器科学教室

Yukitoshi FUJITA

From the Department of Urology,
Kochi Medical School
(Director: Prof. Y. Fujita)

Yutaka SAITO

From the Department of Urology,
Nagasaki University, School of Medicine
(Director: Prof. Y. Saito)

We have investigated the clinical significance of urinary tissue polypeptide antigen (TPA) as a tumor marker for urothelial cancers. Urinary TPA levels were determined by the immunoradiometric assay of Prolifigen TPA Kit "Daiichi"-II in 486 healthy controls and 1835 patients with various diseases including 526 with urothelial cancers and 140 with prostatic cancer. The mean value of urinary TPA was 199 ± 213 (ISD) U/l in 486 healthy controls. 95% of them having a level below 600 U/l. Therefore, 600 U/l was applied as a cut-off level. Positive rates of urothelial cancers and reactivated prostatic cancer were 57.6% (148 of 248 cases) and 45.5% (5 of 11 cases) respectively. On the other hand, the false positive rate of most urological benign diseases was only about 20% except for the acute stage of urinary tract infections and upper urinary tract stones with hydronephrosis. There was no significant difference in the positive rate between urinary TPA level and urinary cytology in urothelial cancers. The combination of both tests raised the positive rate to 73.1%.

Therefore, urinary TPA may be useful in the monitoring of urothelial cancers, and the combination of urinary TPA and urinary cytology may increase the diagnostic accuracy.

(Acta Urol. Jpn. 34: 2101-2110, 1988)

Key words: Urinary tissue polypeptide antigen, Tumor marker, Urothelial cancer

緒 言

Björklund ら¹⁾によって腫瘍マーカーとしての有用性が報告された tissue polypeptide antigen (TPA) は、その後種々の悪性腫瘍に対して有用であることが判明した²⁻⁷⁾。

本邦においても、3年前に全国18施設よりなる研究会が発足し、3,174例を対象とする検討がなされた⁸⁾。

その結果、悪性腫瘍は62.1% (804/1,295例) と高い

陽性率を示し、とくに肺癌・乳癌・胃癌・大腸癌・膀胱癌などに有用であることが判明した。しかし泌尿器科領域においては、膀胱癌69.7% (46/66例)、前立腺癌64.8% (46/71例) と高い陽性率を示すが、良性疾患である前立腺肥大症54.9% (70/128例)、前立腺炎51.9% (14/27例)、腎不全100% (32/32例)、尿管結石64.9% (24/37例) と偽陽性が多く認められ、腫瘍マーカーとしては多少問題点があった。

一方、膀胱癌を中心とする尿路上皮癌は尿路に突出

Table 1. 研究参加施設及び研究者名

施設名	研究者名
札幌医科大学	熊本悦明, 塚本泰司, 山崎清仁, 黒畑敏江 (泌尿器科)
福島医科大学	白岩康夫, 小関清夫 (泌尿器科)
千葉大学	島崎 淳, 井坂茂夫, 岡野達弥 (泌尿器科)
関東通信病院	小川秀彌, 久保田正充, 田中求平 (泌尿器科)
	松原今子 (放射線科)
浜松医科大学	阿曾佳郎 (現東京大学医学部泌尿器科)
	田島 博, 太田信隆, 鈴木明彦 (泌尿器科)
金沢大学	久住治男, 打林忠雄 (泌尿器科)
近畿大学	栗田 孝, 秋山隆弘, 辻橋宏典 (泌尿器科)
	石田 修 (放射線科)
	山下敏雄 (同付属病院中央放射線部)
和歌山医科大学	大川順正, 森本鎮義, 吉田全範 (泌尿器科)
	鳥住和民 (放射線科)
岡山大学	大森弘之, 大橋輝久, 赤木陸文, 三枝道尚, 野田雅俊 (泌尿器科)
	廣中孝作 (国立岩国病院研究検査科)
川崎医科大学	田中啓幹, 河原弘之, 渡辺慶太 (泌尿器科)
高知医科大学	藤田幸利, 森岡政明 (泌尿器科)
	久保嘉彦 (同付属病院中央放射線部)
長崎大学	斎藤 泰, 桜木 勉, 金武 洋, 湯下芳明 (泌尿器科)
	本保善一郎 (放射線科)
	計屋憲實, 岩崎宏司 (同付属病院放射線部)

しているために、尿中 TPA の測定がなされ、その有用性を示唆する報告が散見される⁹⁻¹⁶⁾。そこで、今回われわれは、全国 12 施設 (Table 1) において、膀胱癌を主体とする尿路上皮癌における尿中 TPA の腫瘍マーカーとしての意義について検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象

対象は Table 2 のごとく、健常者 486 例、ベンチジン作業従事者 50 例、泌尿器科的な症状を認めない内科受診者 473 例、尿路上皮癌 (膀胱癌腎盂尿管癌) 526 例、前立腺癌 140 例、腎癌 111 例および膀胱炎 82 例、前立腺炎 66 例、前立腺肥大症 163 例、腎尿管結石 149 例などを含む泌尿器科良性疾患 735 例の計 2,521 例である。

Table 2. 対象

No	対 象	集計症例数
1	健常者	486
2	ベンチジン作業従事者	50
3	内科受診者	473
4	尿路上皮癌	原発集 (+) 例 248
	(膀胱癌, 腎盂・尿管癌)	原発集 (-) 例 260
		回腸導管造設術例 18
		未治療例 36
5	前立腺癌	既治療例 93
		(治療中例を含む)
		再燃例 11
6	腎 癌	原発集 (+) 例 46
		原発集 (-) 例 65
7	膀胱炎	82 (急性期 26, 安定期 56)
8	尿道炎	13 (急性期 3, 安定期 10)
9	前立腺炎	66 (急性期 5, 安定期 61)
10	前立腺肥大症	163
11	腎盂腎炎	22 (急性期 8, 安定期 14)
12	腎結核	7
13	腎・尿管結石	149 (水腎症有 17, 水腎症無 132)
14	特発性腎出血	17
15	腎不全	14
16	糸球体腎炎	4
17	不妊症	13
18	水腎症	15
19	神経性膀胱	14
20	その他良性	156

泌尿器科領域悪性疾患 N=777, 泌尿器科領域良性疾患 N=735
総計 N=2,521

2. 方法

1) 検体採取法

採尿は原則として、早朝第二尿を男性女性とも中間尿で採取した。なお、一部症例においては 24 時間蓄尿を行い、蓄尿日の早朝第二尿を一部採取し、1 日尿と随時尿との比較検討に供した。

採尿後、遠心分離し、上清を測定に供した。なお、直ちに測定に供さない場合はキット添付の緩衝液を等

量加え、 -20°C のフリーザーにて凍結保存した。

2) 測定方法 (Fig. 1)

今回われわれが使用した TPA 測定キットは、新しく開発されたプロリフィゲン TPA キット “第一” II である。これは、従来の HeLa 細胞をウマに感作して作製された抗体を用いた二抗体法による radioimmunoassay (RIA) から、乳癌セルラインより純化した TPA をウマに感作して得られた抗体を、さらにアフィニティクロマトグラフィにより精製し、ビーズに固相化した 2-site immunoradiometric assay (IRMA) に改良されたキットである。この改良法 (IRMA) によると、Fig. 1 に示したごとく測定が簡便化されており、測定日数も従来の 3 日から 2 日に短縮されている。

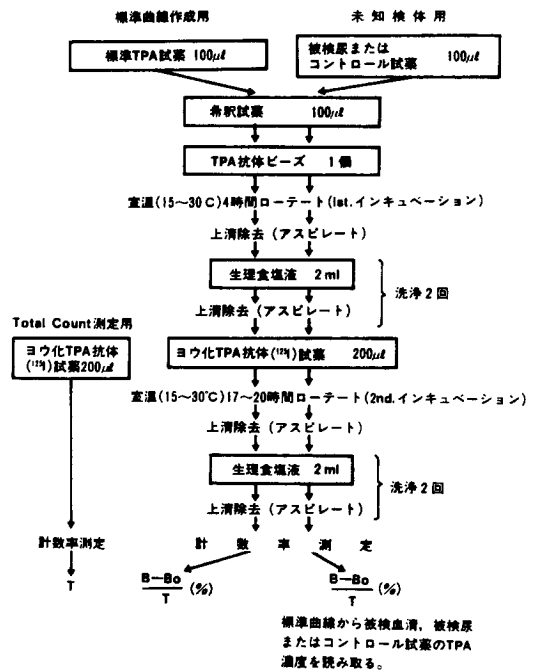


Fig. 1. 測定操作手順

成 績

1. 本法 (IRMA) と従来法 (RIA) の比較 (Fig. 2)

145 例について、同一検体を本法 (IRMA) と従来法 (RIA) にて測定し、比較検討したものを Fig. 2 に示した。Fig. より相関係数 $r=0.883$ と良好な相関が得られた。なお、回帰直線は $y=1.54x+1.44$ と本法 (IRMA) が若干高値を示す傾向にあった。

2. クレアチニン補正の有無 (Fig. 3)

320 例について、尿中クレアチニン補正の有無で比較検討したが、Fig. 3 のごとく $r=0.817$ と密接な関

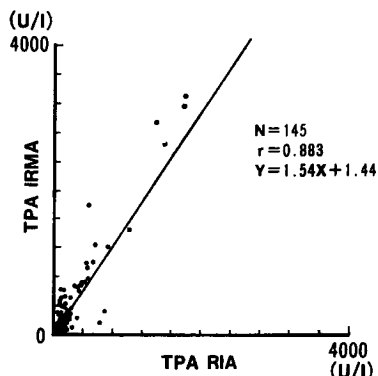


Fig. 2. 本法 (TPA IRMA) と従来法 (TPA RIA) の比較

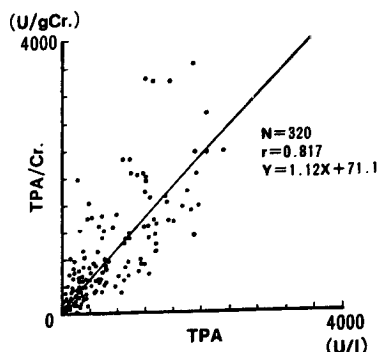


Fig. 3. 尿中 TPA 測定値とクレアチニン補正値との比較

連性が認められ、尿中 TPA 測定でクレアチニン補正は特に必要でないことが判明した。

3. 健常者における尿中 TPA 濃度 (Fig. 4)

まず、健常者486例の内、同一施設で測定した311例 (男62例、女249例) において、clinical reference range program (CRRP)¹⁷⁾ による分布をみたのが Fig. 4 である。これによると、平均値±標準偏差が 134 ± 149 U/l であり、また男性 133 ± 133 U/l、女性 134 ± 153 U/l と男女差を認めなかった。

また、486例における尿中 TPA 値は 199 ± 213 U/l であり、累積頻度より健常者の95%が 600 U/l 未満であった。以上より、CRRP 法による平均値 +3S,D,

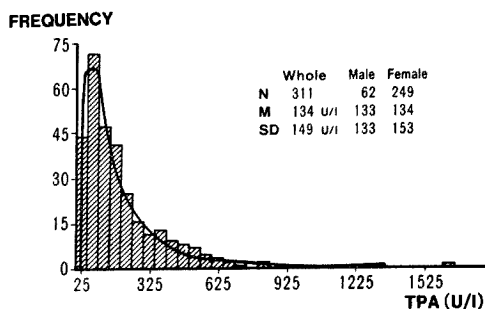


Fig. 4. 健常者における尿中 TPA 濃度

が 581 U/l であることに鑑みて、Cut off 値は 600 U/l が妥当と考えられた。

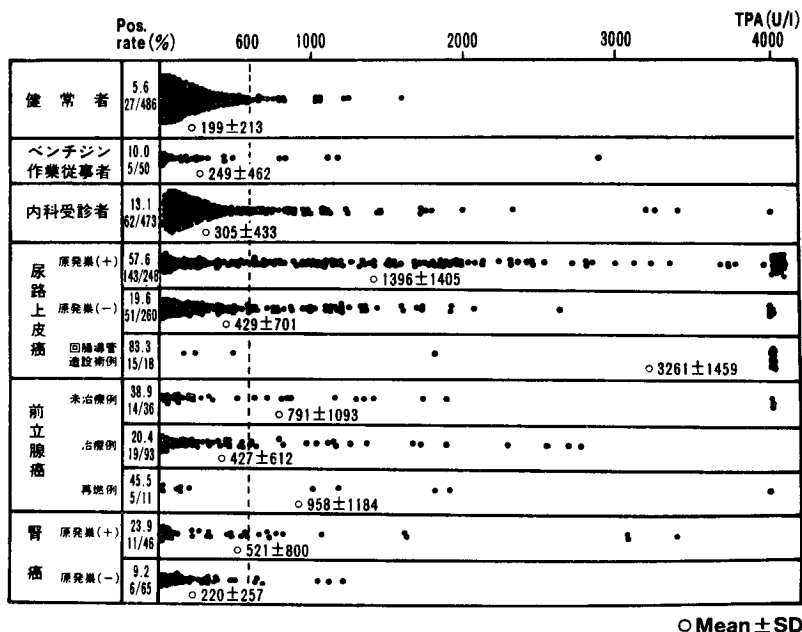


Fig. 5. 健常者・リスクグループ・内科受診者および泌尿器科領域悪性疾患における尿中 TPA 濃度の分布

4. 各種疾患における尿中 TPA 濃度分布 (Fig. 5~7)
 健常者に比較して, リスクグループであるベンチ
 ジン作業従事者での偽陽性率は 10%とやや高率であ
 った。また, 内科受診者の偽陽性率は 13.2%であり,

2,000 U/l 以上の高値を示す症例も認められたが, 大
 部分は Cut off 値以下であった。なお, 内科受診者の
 内訳については今回詳細な検討を行っていない。

一方, 尿路上皮癌患者の原発巣 (+) 群では 57.6%

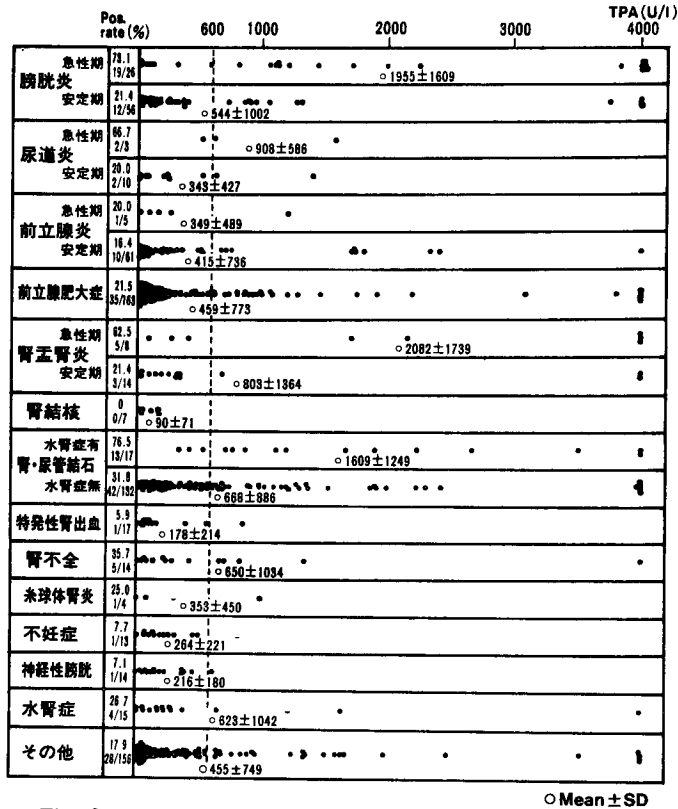


Fig. 6. 泌尿器科領域良性疾患における尿中 TPA 濃度の分布

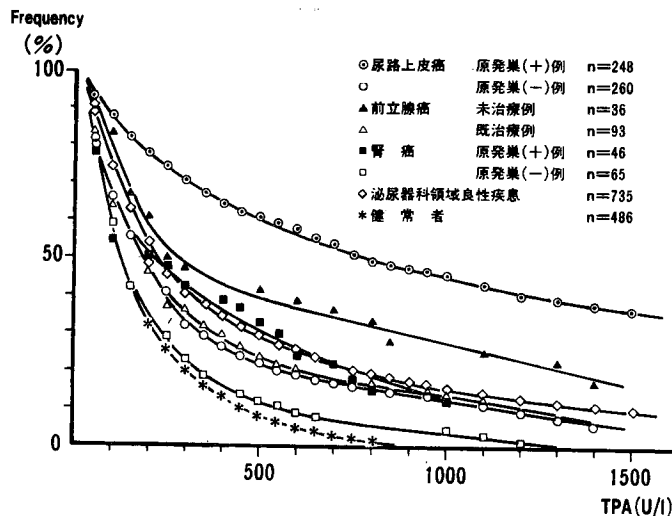


Fig. 7. 各種疾患における尿中 TPA の累積頻度

(143/248例)と高い陽性率を示した。

術後あるいは flow-up 中の症例、すなわち内視鏡的に原発巣(一)群は19.6%(51/260例)と後述の良性疾患群とほぼ同程度であった。なお、尿路変更術のうち、回腸導管造設例では83.3%(15/18例)と著明に高い偽陽性率を呈した。

前立腺癌では未治療例38.9%(14/36例)、再燃例45.5%(5/11例)と再燃例にやや高い傾向を認めたが、腎癌では23.9%(11/46例)と低い陽性率であった。

泌尿器科領域良性疾患における分布を Fig. 6 に示したが、膀胱炎、尿道炎、腎盂腎炎の急性期および水腎症を有する尿管結石例で62.5~76.5%の高い偽陽性率を認めた。しかし、尿路感染症の安定期あるいは他の良性疾患では、ほとんどが20%以下の偽陽性率であった。

これらを累積頻度曲線でみると、Fig. 7 のごとく尿路上皮癌原発巣(+)群は原発巣(一)群、泌尿器科領域良性疾患群および健常者群と比較して、尿中 TPA 濃度が有意に高いことが認められた。このことより、尿中 TPA 濃度測定が尿路上皮癌の腫瘍マーカーとして有用であることが示唆された。

5. 尿路上皮癌における尿中 TPA 濃度と尿細胞診との比較

尿細胞診を同時に行った尿路上皮癌186例において、その陽性率を比較検討した。その結果、TPA のみ陽性17.2%(32/186例)、尿細胞診のみ陽性16.1%(30/186例)、両者陽性39.8%(74/186例)、両者陰性26.9%

(50/186例)であり、両者あるいはどちらかが陽性のもの73.1%(136/186例)と、両者の併用により尿路上皮癌の正診率がさらに向上することが考えられた。

以下 stage, 病理学的分化度, 腫瘍数およびサイズに分類して検討を行った。

1) Stage 分類による比較 (Fig. 8)

T分類により6段階に分け、尿中 TPA 濃度分布を検討したが、一定の傾向は認められず、ただ Ta および T1 と T2, T3, T4 との二群間に、5%以下の危険率で有意差を認めたにすぎなかった。また、尿細胞診との比較において、一定の傾向は認められなかったが、両者を併用することにより68.1~100%の陽性率が得られた。

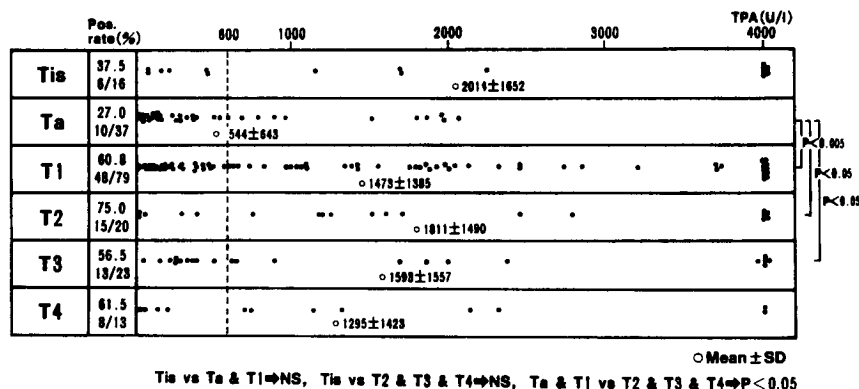
2) 病理学的分化度による比較 (Fig. 9)

尿中 TPA の陽性率は G1 群40.4%, G2 群58.0%, G3 群63.2%と、G2 群および G3 群が G1 群に比して有意に($p<0.01$)に高く、悪性度が増すにつれて陽性率の上昇傾向を認めた。なお、尿細胞診との比較に関しては、stage 分類と同様両者に有意の差はなく、併用により55.6%~85.0%の陽性率が得られた。

3) 腫瘍数およびサイズによる比較 (Fig. 10, 11)

まず単発性、多発性の両群間における尿中 TPA 濃度をみたが、有意の差は認められず、さらに、尿細胞診との比較においても差は認められなかった。また、両者の併用により67.6~74.7%の陽性率を得た。

次に腫瘍サイズとの関係であるが、main tumor が



尿細胞診との比較

I. Tis N=13

TPA陽性	69.2%(9例)
尿細胞診陽性	92.3%(12例)
両者orいずれか陽性	100%(13例)

II. Ta & T1 N=94

TPA陽性	52.1%(49例)
尿細胞診陽性	47.8%(45例)
両者orいずれか陽性	68.1%(64例)

III. T2 & T3 & T4 N=46

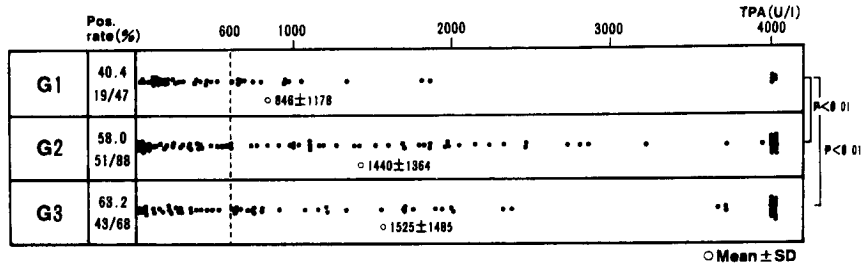
TPA陽性	60.9%(28例)
尿細胞診陽性	73.9%(34例)
両者orいずれか陽性	80.4%(37例)

Fig. 8. 尿路上皮癌における Stage 分類による比較

1 cm 未満, 1 cm 以上 3 cm 未満, 3 cm 以上の 3 群に分けて検討したが, 尿中 TPA, 尿細胞診とも差は認められず, また両者の併用により 62.3~73.3% の陽性率が得られた。

6. 尿路上皮癌における術前術後の尿中 TPA 濃度の変動 (Fig. 12)

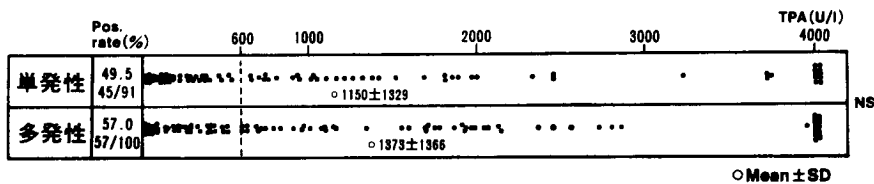
尿路上皮癌 17 例における術前術後の尿中 TPA 濃度の変動を Fig. 12 に示した。なお, 術後の尿中 TPA



尿細胞診との比較

I. G1 N=36		II. G2 N=72		III. G3 N=80	
TPA 陽性	T + 8	TPA 陽性	T + 13	TPA 陽性	T + 7
38.9% (14例)	P - 6	58.3% (42例)	P - 19	66.7% (40例)	P - 9
尿細胞診陽性	A - 6	尿細胞診陽性	A - 11	尿細胞診陽性	A - 11
33.3% (12例)	- +	55.6% (40例)	- +	73.3% (44例)	- +
両者orいずれか陽性	55.6% (20例)	両者orいずれか陽性	73.6% (53例)	両者orいずれか陽性	85.0% (51例)
尿細胞診		尿細胞診		尿細胞診	

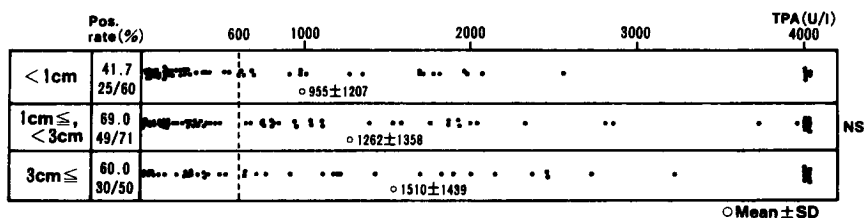
Fig. 9. 尿路上皮癌における病理学的分化度による比較



尿細胞診との比較

I. 単発性 N=74		II. 多発性 N=91	
TPA 陽性	T + 12	TPA 陽性	T + 17
51.3% (38例)	P - 26	57.1% (52例)	P - 35
尿細胞診陽性	A - 12	尿細胞診陽性	A - 16
51.3% (38例)	- +	56.0% (51例)	- +
両者orいずれか陽性	67.6% (50例)	両者orいずれか陽性	74.7% (68例)
尿細胞診		尿細胞診	

Fig. 10. 尿路上皮癌における腫瘍数による比較



尿細胞診との比較

I. 1cm未満 N=53		II. 1cm以上3cm未満 N=58		III. 3cm以上 N=45	
TPA 陽性	T + 10	TPA 陽性	T + 11	TPA 陽性	T + 6
39.6% (21例)	P - 11	58.6% (34例)	P - 23	60.0% (27例)	P - 21
尿細胞診陽性	A - 12	尿細胞診陽性	A - 8	尿細胞診陽性	A - 6
43.3% (23例)	- +	53.4% (31例)	- +	60.0% (27例)	- +
両者orいずれか陽性	62.3% (33例)	両者orいずれか陽性	72.4% (42例)	両者orいずれか陽性	73.3% (33例)
尿細胞診		尿細胞診		尿細胞診	

Fig. 11. 尿路上皮癌における腫瘍の大きさによる比較

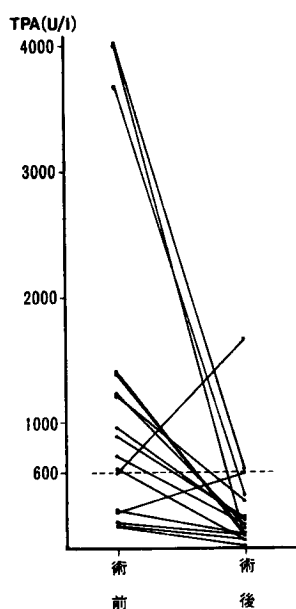


Fig. 12. 尿路上皮癌における術前術後の尿中 TPA 濃度の変動

測定は2週間以上経過したものであり、腸管を利用した尿路変更術例は除外した。これをみると、術前 600 U/I 以上を呈した11例全例が低下傾向を示し、さらに10例が正常範囲に復していた。

考 察

血中 TPA の腫瘍マーカーとしての有用性については、種々の報告¹⁻⁶⁾がなされているが、尿路上皮癌に関しては良性疾患とのオーバーラップが著しく、スクリーニング、モニタリングには問題がある。しかし、欧州ではたとえ術後の血中 TPA 濃度が高値であっても、その後の上昇が重要であるとして、血中 TPA 濃度の上昇が再発のモニタリングに応用されている¹⁸⁾。これは尿路上皮癌とくに膀胱癌再発のモニタリングには膀胱鏡検査が不可欠であるが、欧米では全身麻酔を必要とするため、入院費を含めた検査費が高額になり、膀胱鏡検査の回数を減少させる努力がなされていることに起因する。それゆえ、腫瘍マーカー、フローサイトメトリ¹⁹⁾などでモニターすることが必要となる。

しかし前述したごとく、血中 TPA 濃度は泌尿器科良性疾患でも高値を示す傾向にあるため、外来で膀胱鏡検査を施行している本邦では信頼性に欠けると言える。

一方、尿路上皮癌は尿路に突出していることより、尿中 TPA の検討が加えられ、欧米では Isacson ら²⁰⁾、

Kumar ら¹⁰⁾、また本邦では藤永ら¹¹⁾、風間ら¹²⁾、坂上ら¹³⁾、辻橋ら¹⁴⁾、井坂¹⁵⁾および赤木¹⁶⁾により報告がなされている。これらの報告では、いずれも尿路上皮癌で高い陽性率が得られており、尿中 TPA の腫瘍マーカーとしての有用性が示唆されている。

尿中測定の場合に問題となるのは、1日尿と随時尿のどちらが良いかという点である。両者を比較した場合、当然のことながら1日尿の方が日内変動に影響されず、安定した値が得られる²⁰⁾。その反面、患者に蓄尿というかなりの負担をかけ、外来患者を含むモニタリングには不適當であり、随時尿による尿中 TPA 測定の必要性が示唆される。

この点に関し、辻橋ら¹⁴⁾および赤木¹⁶⁾は1日尿と随時尿との関連性を検討し、良好な相関を認め、さらにクレアチニン補正の有無についても井坂¹⁵⁾および赤木¹⁶⁾は良好な相関性を認めた上で、臨床的検討即ち膀胱癌における陽性率の比較でも、随時尿で十分であることを報告している。

今回の検討でも、41例において1日尿と随時尿 TPA 濃度を比較したが、 $r=0.703$ と相関性がみられ、さらにクレアチニン補正の有無でも同様な結果を得た。

このことより、簡便さを重視して、随時尿中 TPA 測定で尿路上皮癌のモニタリングを行って差し支えないと考える。さらに、尿細胞診を併用することにより、患者に苦痛を与える膀胱鏡検査の回数を少しでも減らすことが可能ではないかと推察する。

尿中 TPA の stage および悪性度との関連性についての検討では、G3, G2 群が G1 群よりも高い陽性率を示したが、諸家^{9,11,16)}の報告と異なり、特に一定の傾向は認められなかった。これは今回の検討症例数が非常に多いことや Oehr ら²¹⁾、井坂¹⁵⁾および赤木¹⁶⁾も免疫組織学的検討の結果より述べているごとく、TPA の存在は悪性度とは無関係であることによるものと考ええる。また、腫瘍の数、サイズに関して赤木¹⁶⁾は多発性および腫瘍のサイズが大きい程陽性率が高くなると報告しているが、今回の検討では一定の傾向は認められず、腫瘍からの TPA 分泌あるいは逸脱が一定ではないことがうかがわれる。

次に尿中 TPA 測定の問題点について触れてみたい。まず腫瘍サイズについてであるが、膀胱鏡検査により発見可能な直径数 mm の腫瘍に対しては、尿中 TPA 濃度測定による検出は困難かもしれない。しかし、stage の急激な進行を認めない限り、腫瘍サイズが多少大きくなっても治療法の大幅な変更、あるいは予後に影響はなく、臨床的に問題にはならないと考える。

第二の問題点として, 尿路感染症急性期および上部尿路結石症に高い偽陽性率を示すことが挙げられる。この理由については, 井坂¹⁵⁾の免疫組織学的検討結果より赤木¹⁶⁾が推察しているごとく, 尿路の閉塞あるいは炎症により尿路上皮細胞の著明な破壊が生じ, 尿中へ TPA が逸脱するものと考える。尿路上皮癌にこのような疾患が合併した場合は, 当然のことながら尿中 TPA 濃度が高値を示すが, 偽陽性と判断せずに尿路造影および膀胱鏡検査の施行が必要である。

第三の問題点として, 尿中 TPA 濃度が術後上昇した例が一部認められたことである。これは, TPA が非結合性膜蛋白であることより, 術後2週間以上経過しても腫瘍周囲の正常細胞の破壊あるいは炎症が存在したために TPA が尿中へ逸脱したとも考えられる。しかし最近, 尿路上皮癌で確立されたセルラインより作製されたモノクローナル抗体を利用した検討において, 術後に高値を示した症例では, 膀胱鏡検査では発見できない微小な病巣が存在するのではないかと推察している報告²²⁾がなされている。それゆえ, 尿中 TPA も同様のことが示唆され, 今後検討する必要があるが, 術後高値例が少数であることより, 尿路上皮癌のモニタリングには問題ないと考える。

最後の問題点として, 少数ではあるが尿路感染症急性期および上部尿路結石症以外の良性疾患でも尿中 TPA 濃度が高値を示す症例が存在することである。この点に関しては, 尿中 TPA が分子量20,000~45,000の蛋白であることより, 臨床的には顕著ではないが, 腎機能障害とくに腎糸球体における sieving effect の障害あるいは尿細管吸収障害の存在が示唆され, 今後は分子量の類似した尿中蛋白の検討も必要と考える。

以上, 尿中 TPA 濃度測定の実臨床的有用性およびその問題点について述べてきたが, 今回の検討結果からみて, 尿中 TPA 濃度測定は尿路上皮癌のモニタリングに関し, 患者の苦痛を軽減する意味からも有用と考える。

結 語

尿中 TPA の尿路上皮癌における腫瘍マーカーとしての意義について検討する目的で, 尿路上皮癌526例, 前立腺癌140例を含む2,521例に対して, プロリフィゲン TPA キット“第一”II を用いて尿中 TPA 濃度の測定を行い, 以下のごとき結果を得た。

1. 健常人486例の尿中 TPA 濃度の平均値±標準偏差は 199 ± 218 U/l であり, 95%が陰性となる 600 U/l を cut off 値とした。

2. 尿路上皮癌の陽性率は57.6% (143/248例), 前立腺癌再燃例45.5% (5/11例)と高い陽性率を得た。一方, 良性疾患では腎盂腎炎, 膀胱炎, 尿道炎の急性期および水腎症を有する上部尿路結石で62.5~76.5%の高い偽陽性率を示したが, 尿路感染症安定期を含む他の疾患では約20%の偽陽性率にすぎなかった。

3. 尿路上皮癌において, 尿中 TPA と尿細胞診を比較検討したが, 両者の陽性率に差はなく, 併用することにより73.1%の高い陽性率が得られた。

以上より, 尿中 TPA 濃度測定は尿路上皮癌のモニタリングに有用であり, 尿細胞診を組み合わせることにより正診率がさらに向上することが示唆された。

文 献

- 1) Björklund B and Björklund V: Antigenicity of pooled human malignant and normal tissues by cyto-immunological technique, presence of an insoluble, heat-labile tumor antigen. *Int Arch Allergy* 10: 153-184, 1957
- 2) Schlegel G, Lüthgens M, Eklund G and Björklund B: Correlation between activity in breast cancer and eighteen common laboratory procedures and the improvement by the combined use CEA and TPA. *Tumor Diagnostik* 1: 6-11, 1981
- 3) Edgington TS and Nakamura RM: Breast cancer markers in human cancer markers. Edited by Sell S, Wahren B. pp. 191-215, Human Press, Clifton New Jersey, 1982
- 4) Celia J, Menendez-Botet, Oettgen HF, Pinsky CM and Schwartz MK: Preliminary evaluation of tissue polypeptide antigen in serum and urine (or both) of patients with cancer of benign neoplasms. *Clin Chem* 24: 868-872, 1978
- 5) Andren-Sandberg A and Isacson S: Tissue polypeptide antigen in colorectal carcinoma. In: Clinical application of carcinoembryonic antigen assay. *Excerpta Medica International Congress Series no 439* 139-143, 1977
- 6) Mross K, Mross B, Wolfrum DI and Rauschecker H: Determination of TPA levels in breast cancer and controls. *Klin Wochensh* 61: 461-468, 1983
- 7) Skryten A, Unsgaard B and Björklund B and Eklund G: Serum TPA related to activity in a wide spectrum of cancer conditions. *Tumor Diagnostik* 2: 117-120, 1981
- 8) 鳥塚莞爾: 新しい腫瘍マーカー Tissue Polypeptide Antigen (TPA) 測定用プロリフィゲン TPA キット“第一”の臨床応用. *核医学* 22: 1419-1429, 1985
- 9) Isacson S and Andren-Sandberg A: Tissue polypeptide antigen (TPA) and cytology in

- cancer of the urinary bladder. In clinical application of carcinoembryonic antigen assay. *Excerpta Medica International Congress Series* no 439 374-377, 1977
- 10) Kumar S, Costello CB, Glashan RW and Björklund B: The clinical significance of tissue polypeptide antigen (TPA) in the urine of bladder cancer patients. *Brit J Urol* 53: 578-581, 1981
 - 11) 藤永卓治, 北村慎治, 吉田全範: 膀胱癌患者における尿中 Tissue Polypeptide Antigen (TPA) の検討. 日泌尿会誌 75: 959-966, 1984
 - 12) 風間泰蔵, 片山 喬, 山崎典昌: 泌尿器科領域における血清および尿中 Tissue Polypeptide Antigen (TPA) の検討, 泌尿紀要 31: 2113-2118, 1985
 - 13) 坂上善成, 片寄功一, 一条貞敏: 膀胱腫瘍患者における血中および尿中 Tissue Polypeptide Antigen (TPA) 値の検討. 西日泌尿 48: 445-449, 1986
 - 14) 辻橋宏典, 松浦 健, 秋山隆弘, 栗田 孝, 井口正典, 宮本 力: 尿路腫瘍関連抗原に関する検討—I, 尿路悪性腫瘍における血清・尿 TPA (Tissue Polypeptide Antigen). 日泌尿会誌 77: 243-250, 1986
 - 15) 井坂茂夫: 尿路悪性腫瘍における Tissue Polypeptide Antigen (TPA): 血液, 尿, 組織における検討. 日泌尿会誌 78: 680-689, 1987
 - 16) 赤木隆文: 膀胱癌における尿中 Tissue Polypeptide Antigen に関する研究. 日泌尿会誌 79: 1337-1347, 1988
 - 17) 臼井敏明: CRRP の改良, 正常人データの処理. QAP New 19 19: 30-34, 1983
 - 18) Fischer L: Personal communication
 - 19) Murphy WM, Emerson LD, Chandler RW, Moinuddin SM and Soloway MS: Flow cytometry versus urinary cytology in the evaluation of patients with bladder cancer. *J Urol* 136: 815-819, 1986
 - 20) 鳥住和民, 山田龍作, 戎野庄一, 藤永卓治: ラジオイムノアッセイによる尿中 TPA の測定. *RADIOISOTOPES* 33, 150-153, 1984
 - 21) Oehr P and Vogel J: Staining for TPA and CEA as an aid in search for primary tumors and micrometastasis. In: *Protides Biol Fluids Proc Colloq* 32 (1984). Edited by Pecters H, pp. 727-730, Pergamon Press 1985
 - 22) Huland E, Arndt R, Huland E, Loening TH and Steffens M: Monoclonal antibody 486 P3/12: a valuable bladder carcinoma marker for immunocytology. *J Urol* 137: 654-659, 1987

(1988年6月27日迅速掲載受付)